

GERALDO ANTONACCI RAMOS

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ASPECTOS
HISTOLÓGICOS E VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS E
LABORATORIAIS NA HEPATOPATIA CRÔNICA POR
VÍRUS C**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina**

FLORIANÓPOLIS-SANTA CATARINA

2001

GERALDO ANTONACCI RAMOS

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ASPECTOS
HISTOLÓGICOS E VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS E
LABORATORIAIS NA HEPATOPATIA CRÔNICA POR
VÍRUS C**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ferreira da Cunha

Co-Orientador: Prof. Dra. Esther Buzaglo Dantas Corrêa

FLORIANÓPOLIS-SANTA CATARINA

2001

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais ARISTILIANO RAMOS NETO e CELIA MARIA ANTONACCI RAMOS por terem me ensinado, desde cedo, a importância do conhecimento;

À minha Co-orientadora Dra. ESTHER BUZGALO DANTAS CORRÊA por toda sua dedicação a este trabalho;

Ao meu orientador Dr. ANTÔNIO CARLOS FERREIRA DA CUNHA;

À Dra. ANA LUIZA DE LIMA CURI HALLAL por ter colaborado no planejamento deste trabalho;

Ao Professor Dr. REINALDO NAOTO TAKAHASHI por ter orientado minha iniciação científica.

À Dra. MARIA BEATRIZ SHIOZAWA pela sua atenção;

À Professora MARIA PERPÉTUA DE QUEIROS PRETTO pela cuidadosa correção ortográfica e gramatical deste trabalho;

À minha namorada JOANA SILVA MACHRY por estar sempre disposta a me ajudar;

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO.....	1
2.OBJETIVOS.....	4
3.MÉTODO.....	5
3.1.CASUÍSTICA.....	5
3.2.PROCEDIMENTOS.....	5
3.3.ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	7
4.RESULTADOS.....	8
5.DISSCUSSÃO.....	15
6.CONCLUSÕES.....	21
7.REFERÊNCIAS.....	22
NORMAS ADOTADAS.....	25
RESUMO.....	26
SUMMARY.....	27
APÊNDICE.....	28

1.INTRODUÇÃO

No final dos anos 80, muitas pessoas apresentavam um quadro de hepatite pós-transfusional para o qual nenhum agente etiológico havia sido identificado. Designava-se hepatite não-A, não-B, e já havia estudos indicando formas terapêuticas como o uso de interferon alfa. Mais tarde, Michael Houghton identificou o vírus responsável pela maioria desses casos de hepatite e Harvey Alter determinou como eliminar a hepatite pós-transfusional¹.

O vírus identificado pertence à família dos flavivírus, é um vírus RNA envelopado, e ficou conhecido como vírus da hepatite C (VHC). Existem vários sorotipos deste vírus e o gene que codifica seu envelope glicoprotênico apresenta regiões hipervariáveis semelhantes às encontradas no vírus HIV². O grau de variabilidade do genoma do vírus C é substancialmente maior que o de qualquer outro dos vírus causadores de hepatite, sendo que pelo menos seis genótipos virais já foram reconhecidos³. O reservatório para este patógeno é o homem, e a sua transmissão pode se dar por via sangüínea, como se observou inicialmente, através de contato sexual, ou verticalmente, de mãe para filho³. Não se sabe ao certo, nesses casos, se a transmissão se dá por via placentária ou no momento do parto. Porém, Ohto *et al.*⁴ provaram que a transmissão do VHC é muito freqüente quando as mães apresentam uma alta carga viral.

Estima-se que 170 milhões de pessoas no mundo⁵ e cerca de 3,9 milhões de pessoas nos Estados Unidos estejam infectadas com o vírus da hepatite C⁶, sendo que a maioria dessas pessoas ou não sabe que tem a doença, ou não está fazendo

nenhum tipo de tratamento¹. É, assim, considerada a infecção hematogênica crônica mais comum nos Estados Unidos na atualidade⁶.

Das pessoas expostas ao vírus C, aproximadamente 75% tornam-se portadoras crônicas⁵. A maioria dessas pessoas jamais vem a apresentar sintomas. A proporção de pacientes que evoluem para doença hepática terminal é muito variável na literatura. Em um estudo recente, Khan *et al.*⁷ demonstraram um índice de 10% de complicações em um período de cinco anos em que acompanharam 455 pacientes. De um modo geral, estima-se que 20 a 30% dos portadores crônicos irão evoluir para doença hepática terminal em vinte a trinta anos⁷.

A maioria dos pacientes que recebem o diagnóstico de hepatite C não são submetidos a tratamento algum. Isto se deve, em grande parte, ao fato de o tratamento ser caro, pouco eficaz e associado a múltiplos efeitos colaterais¹. Frequentemente, o tratamento da hepatite C é iniciado após biópsia hepática. São biopsiados pacientes com níveis séricos persistentemente ou intermitentemente elevados da enzima alanina aminotransferase (ALT) por mais de 6 meses⁹. Contudo, diversos trabalhos na literatura^{10,11} demonstram que este índice se correlaciona mal com o grau de lesão hepática demonstrado através de biópsia. Muitos pacientes com alterações histológicas significativas não apresentam níveis séricos alterados da enzima ALT¹¹. Segundo estudo realizado por Assy e Minuk¹¹, os níveis sorológicos da enzima aspartato aminotransferase (AST) e não de alanina aminotransferase (ALT) seriam indicativos de alterações na histologia hepática.

A biópsia fornece o grau de atividade inflamatória da doença hepática e permite seu estadiamento^{12,13}. Entretanto, é um exame de alto custo e que não está livre de complicações⁹. Muitos pacientes recusam-se a ser biopsiados, principalmente se foram submetidos a biópsias anteriores realizadas com

dificuldade. Em função disso, diversos trabalhos na literatura procuram meios alternativos para fazer o seguimento de pacientes portadores crônicos do vírus C.

Dados epidemiológicos como sexo, idade, raça, e meio de transmissão também têm sido pesquisados na procura de indicadores de mau prognóstico. Neste sentido, Hourrigan *et al.*¹⁰ demonstraram que o grau de fibrose hepática está correlacionado ao índice de massa corporal em pacientes portadores de hepatite C crônica.

Assim, aliando-se dados epidemiológicos e marcadores séricos, tem-se procurado indicadores mais precisos para auxiliar na indicação da biópsia hepática, bem como para fazer o acompanhamento de pacientes após a biópsia e o tratamento. Assim, o objetivo deste estudo é correlacionar dados epidemiológicos e marcadores laboratoriais com achados de biópsia hepática na tentativa de encontrar marcadores acessíveis e confiáveis para o acompanhamento de pacientes com hepatite C.

2.OBJETIVOS

Avaliar o perfil epidemiológico e laboratorial de pessoas portadoras do vírus da hepatite C.

Comparar marcadores epidemiológicos e parâmetros laboratoriais com achados de biópsia hepática, a fim de estabelecer meios indiretos de avaliar a evolução da hepatite C Crônica.

3.MÉTODOS

3.1.CASUÍSTICA:

Para este estudo foram coletados dados dos prontuários de 56 pacientes diagnosticados com hepatite C crônica acompanhados em clínica particular em Florianópolis. Foram selecionados pacientes portadores crônicos do vírus da hepatite C (VHC) com AST elevada por pelo menos 6 meses e submetidos à biópsia hepática. O diagnóstico de hepatite C crônica havia sido obtido através de testes sorológicos padronizados (anti-VHC ELISA III em 2 amostras). Foram excluídos pacientes com anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana e pacientes infectados pelo vírus da hepatite B.

3.2.PROCEDIMENTOS:

Este estudo foi conduzido de forma retrospectiva, transversal. Os prontuários dos pacientes selecionados foram revisados, e foi preenchido um protocolo específico (Apêndice).

As informações de caráter epidemiológico foram consideradas conforme descritas nos prontuários analisados. Anotou-se o sexo dos pacientes, sua idade e os fatores de risco para evitar contaminação com o VHC. Os pacientes que não apresentavam fator de risco foram classificados como casos esporádicos. Analisando-se os fatores de risco, quando presentes, foi possível determinar como a

pessoa contraiu a doença e estimar a sua idade no momento da infecção. O momento do primeiro contato com o fator de risco foi considerado como o momento da infecção.

O etilismo foi outro critério avaliado neste estudo. Pesquisou-se quais pacientes bebiam diariamente e anotou-se o volume e o tipo de bebida consumida. Com base nessas informações foi calculada a ingesta diária em gramas de etanol. A ingesta de até 60 gramas de etanol por dia foi considerada leve e acima disso, acentuada.

Os parâmetros laboratoriais avaliados neste estudo também foram anotados conforme descritos nos prontuários. Os dados coletados foram o número de plaquetas, o tempo e atividade de protrombina (TAP), o nível sérico de albumina e das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A genotipagem viral havia sido pesquisada e estava descrita em alguns prontuários. Nesses casos, avaliou-se mais este parâmetro laboratorial.

Para essas características laboratoriais estabeleceu-se pontos de corte para a análise estatística. Para o número de plaquetas, encontrou-se na literatura¹⁴ o valor de $150\,000/\text{mm}^3$. Com base nesse valor, os pacientes foram divididos em dois grupos. Três grupos foram estabelecidos para a concentração sérica de albumina⁷: o primeiro grupo com até 4,0 mg/dl de albumina, o segundo com albumina sérica entre 4,0 e 5,0 mg/dl e o terceiro com 5,0 mg/dl ou mais. Considera-se como normal a concentração sérica abaixo de 43U/L para a enzima ALT. A maioria dos pacientes com hepatite C apresenta concentrações que variam entre 2 e 5 vezes esse valor. Optou-se, então, por adotar os valores de 2 e 5 vezes a concentração de ALT para estabelecer os pontos de corte e dividir os pacientes em 3 grupos. Já o valor normal para a concentração sérica da enzima AST é de 42U/L. Estabeleceu-se o valor de 100U/L para distribuir os pacientes em dois grupos de acordo com a

concentração dessa enzima. Para todos os parâmetros laboratoriais, considerou-se o valor dos últimos exames realizados antes dos pacientes serem submetidos a biópsia hepática.

Toda análise histopatológica incluída neste trabalho foi realizada por uma única observadora (BS). Os achados de biópsia foram descritos de acordo com a proposta do Clube de Hepatologia aprovada no 15º congresso da Sociedade Brasileira de Hepatologia¹⁵. Foram selecionados dois critérios histopatológicos: atividade portal/periportal (APP) e alteração arquitetural (E), para serem comparados com os marcadores epidemiológicos e sorológicos descritos acima. Segundo esta classificação, APP e E são classificados de 1 a 4 sendo que: 1 significa ausência, 2 alteração discreta, 3 moderada e 4 intensa. A atividade portal/periportal e a alteração arquitetural são, respectivamente, parâmetros de graduação e estadiamento da doença hepática^{12,13}.

3.3.ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Os dados epidemiológicos foram comparados diretamente com os resultados da graduação e do estadiamento das biópsias hepáticas. Já os parâmetros laboratoriais (variáveis contínuas) foram transformados em variáveis categóricas, conforme descrito acima. Essas variáveis foram comparados com o resultado da graduação e do estadiamento das biópsias hepáticas. A análise estatística foi feita através do teste do quiquadrado utilizando-se o programa de computador Epi-info 6.04b.

4.RESULTADOS

A maioria dos 56 pacientes incluídos neste estudo (73,2%) pertence ao sexo masculino. O paciente mais jovem tem 22 anos e o mais idoso 71 anos. Como pode ser observado na Tabela I, 24(42,8%) pacientes apresentam entre 35 e 45 anos de idade. A média de idade foi de 42 (\pm 9,9) anos. Não foi encontrada relação entre a idade ou o sexo dos pacientes e o nível de atividade portal/periportal ou grau de fibrose hepática.

Tabela I. Distribuição dos pacientes portadores de hepatite C crônica segundo idade (em anos) e sexo.

IDADE	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Total
	n (%)	n (%)	n(%)
< 35	4 (7,1)	10 (17,9)	14 (25,0)
35 – 45	4 (7,1)	20 (35,7)	24 (42,8)
> 45	7 (12,5)	11 (19,6)	18 (32,1)
Total	15 (26,7)	41 (73,2)	56 (100,0)

Fonte: dados coletados em clinica particular.

Em 34 pacientes foi possível detectar um fator de risco para o contágio da hepatite C. Desses, 17(50,0%) adquiriram a doença através de transfusões sanguíneas e 15(44,1%) através do uso de drogas injetáveis. Duas pacientes apresentaram contato sexual com portadores do vírus C como único fator de risco descrito. Não se identificou caso algum de transmissão por tatuagens, lâminas de barbear ou escovas de dentes compartilhadas. Vinte e quatro casos foram

classificados como esporádicos. Conforme descrito anteriormente, pôde-se estimar há quanto tempo cada paciente havia contraído o VHC. O tempo médio de infecção encontrado foi 10,2 anos(Tabela III).

Tabela II. Comparação de sexo e idade com atividade portal/periportal e alteração arquitetural.

Idade	Atividade Portal/Periportal		Alterção Arquitetural	
	1/2	3/4	1/2	3/4
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
< 35	12 (21,4)	2 (3,6)	13 (23,2)	1 (1,8)
35 – 45	15 (26,8)	9 (16,1)	20 (35,7)	4 (7,1)
> 45	12 (21,4)	6 (10,7)	14 (25,0)	4 (7,1)
Sexo				
Masculino	29 (51,8)	12 (21,4)	36 (64,3)	5 (8,9)
Feminino	10 (17,9)	5 (8,9)	11 (19,6)	4 (7,1)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

Tabela III. Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo, em anos, estimado de infecção pelo vírus C.

Tempo de Contaminação (em anos)	n (%)
Casos esporádicos	24 (42,9)
< 10	7 (12,5)
10-20	11 (19,6)
> 20	14 (25,0)
Total	56 (100,0)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

A maioria dos pacientes (55,4%) não apresentava sintomas. O diagnóstico da hepatite C havia sido estabelecido ao acaso, em exames laboratoriais de rotina, ou ao passar por exames de triagem para doação sanguínea. Dentre os pacientes com alguma queixa, os sintomas mais comumente apresentados foram dor abdominal ou epigástrica, astenia e artralgia, conforme descrito na tabela III. Dois pacientes procuraram atendimento médico por icterícia.

Tabela IV. Distribuição, de acordo com a sintomatologia, dos pacientes diagnosticados com hepatite C.

Sintoma Apresentado	n (%)
Exames de Rotina (assintomático)	31 (55,4)
Doador de sangue (assintomático)	10 (17,9)
Dor abdominal	3 (5,4)
Dor epigástrica	3 (5,4)
Astenia	2 (3,6)
Artralgia	2 (3,6)
Desconhecido	5 (8,9)
Total	56 (100)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

A genotipagem viral foi obtida nos prontuários de 31 pacientes. O genótipo 3a foi o mais comum, sendo encontrado em 15 (48,4%) pacientes. Dez pacientes apresentaram o genótipo 1b (32,3%) e apenas 6 (19,4%) o genótipo 1a. Não foi possível demonstrar associação entre o genótipo viral e os parâmetros observados na biópsia hepática.

Dentre os 56 pacientes deste estudo, 20 costumavam tomar bebidas alcoólicas diariamente. Desses, dez ingeriam mais de 60 gramas de etanol por dia, ou seja, apresentavam etilismo acentuado. A média do consumo diário foi 60g, com desvio padrão de 172g. Não se encontrou associação significativa entre a ingesta alcoólica diária e o grau de alteração estrutural observado na biópsia hepática (Tabela V).

Tabela V. Comparação entre ingesta alcoólica diária e grau de alteração arquitetural observado em biópsia hepática.

Etilismo	Alteração Arquitetural		Total n (%)
	½	¾	
	n(%)	n (%)	
Ausente	26 (36,4)	10 (17,9)	36 (64,3)
Leve	7 (12,5)	3 (5,4)	10 (17,9)
Acentuado	6 (10,7)	4 (7,2)	10 (17,9)
Total	39 (69,7)	16 (30,4)	56 (100,0)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

A contagem de plaquetas estava registrada em 40 prontuários. Nessa amostra, o número de plaquetas variou entre 56 000 e 387 000/mm³. O valor médio foi de 174 850/ mm³. Considerando-se o valor de 150 000/mm³, os pacientes foram divididos em dois grupos, como foi descrito anteriormente, e está ilustrado na tabela IV. Não se encontrou associação estatisticamente significativa quando se comparou o número de plaquetas com APP. Porém, houve associação significativa entre o número de plaquetas e o grau de alteração arquitetural hepática.

Tabela VI. Associação estatisticamente significativa* entre o número de plaquetas e o grau de lesão arquitetural hepática.

Plaquetas (n/mm ³)	Alteração Arquitetural		Total n (%)
	½	¾	
	n (%)	n (%)	
< 150 000	5 (12,5)	10 (25,0)	15 (37,5)
>150 000	20 (50,0)	5 (12,5)	25 (62,5)
Total	25 (52,5)	15 (37,5)	40 (100,)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

* χ^2 estatisticamente significativa com $p=0,031$

Em 42 dos prontuários pesquisados encontrou-se o valor da concentração plasmática de albumina. O valor mínimo foi 3,5mg/dl e o máximo de 5,4mg/dl. Nove pacientes apresentavam concentração abaixo de 4,0mg/dl e 11 acima de 5,0 mg/dl. Comparou-se concentração plasmática de albumina com a alteração arquitetural hepática. No presente trabalho, a concentração sérica de albumina não esteve associada com E (Tabela VII).

Tabela VII. Comparação entre concentração plasmática de albumina e alteração arquitetural.

Albumina (mg/dl)	Alteração Arquitetural		Total n (%)
	½	¾	
	n (%)	n (%)	
≤ 4,0	5 (11,9)	4 (9,5)	9 (21,4)
4,0 – 5,0	17 (39,5)	5 (11,9)	22 (52,4)
≥ 5,0	6 (14,2)	5 (11,9)	11 (26,1)
Total	28 (66,6)	14 (33,3)	42 (100,0)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

Em 79,6% dos pacientes a concentração de ALT estava abaixo de 215U/L. O valor médio encontrado foi de 154 U/L com um desvio padrão de 92U/L. Os pacientes foram distribuídos conforme indica a tabela VIII para comparação com os achados de biópsia. Assim, observou-se a associação significativa entre o nível encontrado da enzima e o grau de atividade portal/perportal.

Tabela VIII. Associação estatisticamente significativa* entre o nível sérico da enzima ALT e o grau de Atividade Portal/Periportal.

ALT (U/L)	Atividade Portal/Periportal		Total n (%)
	½	3/4	
	n (%)	n (%)	
≤ 86	13 (23,2)	1 (1,8)	14 (25,0)
86 – 215	28 (50,0)	3 (5,4)	31 (55,4)
≥ 215	6 (10,7)	5 (8,9)	11 (19,6)
Total	47 (83,9)	9 (16,1)	56 (100,0)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

* χ^2 estatisticamente significativa com $p=0,012$

A concentração sérica da enzima aspartato aminotransferase estava normal em 8 pacientes. A tabela IX demonstra a distribuição dos pacientes pelo nível sérico da enzima e de acordo com a descrição da biópsia.

Tabela IX. Associação estatisticamente significativa* entre o nível sérico da enzima AST e o grau de Atividade Portal/Periportal.

AST (U/L)	Atividade Portal/Periportal		Total n (%)
	½ n (%)	3/4 n (%)	
≤ 100	30(53,6)	2(3,6)	32(57,2)
> 100	17(30,4)	7(12,5)	24(42,8)
Total	47(84,0)	9(16,1)	56(100,0)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

* χ^2 estatisticamente significativa com $p=0,025$

A tabela abaixo mostra que a maioria dos pacientes avaliados apresentava alteração estrutural discreta, sendo que fibrose grau 4(cirrose) estava presente em apenas 6 pacientes. Também se observa que seis pacientes desta série apresentaram AST/ALT > 1. Destes pacientes 4 apresentavam alteração estrutural grau 4, um grau 3 e o outro grau 2. Assim, observa-se que a razão AST/ALT está significativamente associada à alteração arquitetural hepática.

Tabela X. Associação estatisticamente significativa* entre a razão AST/ALT e o grau de Alteração Arquitetural hepática.

AST/ALT	Alteração Arquitetural		Total n (%)
	½ n (%)	3/4 n (%)	
< 1	38 (67,9)	12 (3,6)	50 (89,3)
> 1	1 (1,8)	5 (8,9)	6 (10,7)
Total	39 (69,6)	17 (30,4)	56 (100,0)

Fonte: dados coletados em clínica particular.

* χ^2 estatisticamente significativa com $p< 0,007$

5.DISCUSSÃO

Neste estudo avaliou-se o perfil epidemiológico e laboratorial de pessoas portadoras do vírus da hepatite C e a relação desses fatores com a progressão da doença, com a finalidade de determinar quais pacientes têm maior chance de evoluir para doença hepática terminal. Também se analisou fatores epidemiológicos e parâmetros laboratoriais na busca de marcadores indiretos de inflamação e fibrose hepática. Acreditamos que esses dados possam permitir um melhor acompanhamento dos pacientes com hepatite C enquanto não houver tratamento definitivo para a doença.

A maioria dos pacientes estudados pertence ao sexo masculino e tem idade entre 35 e 45 anos. Sexo e idade têm sido descritos como fatores determinantes de progressão da hepatite C⁸. Tem sido demonstrado que pacientes com menos de 41 anos raramente sofrem de complicações de hepatite C crônica⁷. Poynard *et al.*¹⁶ acreditam que as lesões hepáticas evoluam mais rapidamente após os 50 anos de idade, independente do tempo de contaminação. Também está descrito que pessoas jovens têm maior chance de eliminar o vírus C⁵. No presente trabalho, não se encontrou associação entre idade e doença hepática avançada. Contudo, é relevante lembrar que foram avaliados somente pacientes com biópsia hepática recente. Em geral, pacientes com doença hepática avançada não são biopsiados. Isso talvez explique o grande número de pacientes com comprometimento hepático ainda discreto nesta amostra e também a baixa média de idade encontrada. Quanto ao sexo, alguns autores acreditam que a doença seja mais agressiva em indivíduos do sexo masculino¹⁶. Essa relação também não foi observada no presente estudo.

A contaminação dos pacientes avaliados ocorreu, em média, há 10,2 anos. A hepatite C crônica geralmente não evolui para doença hepática terminal antes da terceira década de infecção e a idade do paciente parece ter um importante papel nessa progressão¹⁶. O curto tempo de infecção e a baixa faixa etária encontrada neste trabalho podem explicar porque não se encontrou relação entre o tempo de infecção e os achados de biópsia hepática.

A transfusão sangüínea foi a forma de contágio mais comum neste grupo de pessoas. Porém, a maioria das infecções ocorreu há mais de 20 anos, quando o vírus C ainda não havia sido isolado¹. Em 1990 foi instituído o exame de triagem do VHC no sangue de doadores. Estima-se que só nesse ano 40 000 novas infecções tenham sido evitadas nos EUA¹⁷. Essa foi a medida de maior impacto na prevenção da hepatite C. Provavelmente o uso de drogas seja o meio mais comum de transmissão da doença na atualidade. Em duas pacientes estudadas, o único fator de risco encontrado foi o contato sexual. Não se sabe ao certo se a transmissão sexual ocorre na hepatite C. Mesmo assim não devemos descartar essa possibilidade. Quanto aos casos esporádicos, é importante pensar em infecção congênita⁴ ou ocupacional. Contudo, como ressalta Conry-Cantilena¹⁸, muitas pessoas têm pudor em revelar seus hábitos ilícitos. Em nenhum dos casos analisados se pode atribuir a infecção a fatores de risco como tatuagens, compartilhamento de lâminas de barbear ou de escovas de dentes.

Estudos demonstram que apenas 10% das pessoas com hepatite transfusional desenvolvem sintomatologia clínica num período entre 8 a 14 anos de infecção¹⁹. Além disso, na maioria dos casos, a sintomatologia é vaga e inespecífica. Os sintomas mais relatados na literatura são náuseas, anorexia, mialgia, artralgia e astenia, que é o mais comum⁸. Dezesesseis por cento dos pacientes analisados por Tong *et al.*²⁰ referiram ter tido icterícia em algum momento da doença. A presente

análise revelou 2 pacientes com queixa de artralgia, e 2 com astenia. Apenas 2 pacientes (3,6%) procuraram atendimento médico por icterícia. Seis pacientes revelaram dor abdominal ou epigástrica e o restante dos pacientes encontravam-se assintomáticos. Levando-se em consideração o tempo de contaminação estimado em 10,2 anos, percebe-se que a sintomatologia encontrada neste trabalho está de acordo com o que é descrito na literatura. Pode-se dizer que os sintomas são infreqüentes e raramente incapacitantes, mas não há dúvida de que o seu caráter crônico traz prejuízos à qualidade de vida. Devemos lembrar ainda que as queixas referidas podem estar relacionadas a comorbidades como a depressão, conforme relata Chopra⁸. O curso longo e silencioso dessa doença dificulta seu diagnóstico e nos adverte, mais uma vez, da importância da triagem laboratorial de doadores de sangue.

Como já mencionado, vinte pessoas estudadas consumiam bebidas alcoólicas diariamente. Ainda existe discussão a respeito do impacto do álcool na historia natural da hepatite C. Thomas *et al.*⁵ acreditam que a ingestão de quantidades moderadas de etanol está associada a um agravamento da hepatite C. Já para outros autores, o sinergismo do álcool com o vírus C ocorre independente da dose. Segundo eles, até mesmo 10 gramas de etanol ao dia contribuem para a evolução da doença²¹. Entretanto, o presente trabalho, assim como outros, não revelou associação entre etilismo e fibrose hepática. Convém notar que a amostra avaliada foi pequena. Apenas 20 pacientes consumiam álcool diariamente. Além disso, a média de consumo revelada foi baixa e com muita variação. De um modo geral, acredita-se em uma associação fraca, porém definitiva, entre o consumo crônico e excessivo de álcool e a progressão da fibrose hepática^{22,23}

Existem seis genótipos e muitos subtipos do vírus C. O genótipo 1 é o predominante nos Estados Unidos e na Europa²⁴. Já o genótipo 3 é responsável por apenas 3% dos casos da doença nos EUA e entre 15% e 30% na Europa. Na amostra atual, observa-se que 48% dos casos foram atribuídos ao genótipo 3, subtipo a. Trata-se de uma amostra pequena, mas chama a atenção a alta prevalência desse genótipo. Muitos trabalhos procuram avaliar a influência do genótipo viral com a progressão da doença hepática, mas ainda não se chegou a conclusões definitivas. Para alguns autores, o genótipo 1b está associado a um pior prognóstico⁷. Outros questionam essa idéia²⁴. Um fato importante que se tem observado é que o genótipo 3 responde melhor que o genótipo 1 ao tratamento com interferon^{1,24}. Porém, demonstrou-se que a esteatose hepática, comum na hepatite C²⁵, ocorre com maior frequência associada ao genótipo 3^{26,27}. Portanto, embora o genótipo 3a, mais comum nos pacientes deste estudo, cause esteatose hepática com maior frequência ele está associado a um melhor prognóstico e a uma melhor resposta terapêutica.

Existem estudos demonstrando que concentrações baixas de albumina podem estar relacionadas a uma maior incidência de complicações hepáticas em portadores crônicos do VHC⁷. Em função disso, optamos por avaliar também esse parâmetro. A concentração sérica de albumina encontrada variou entre 3,5 e 5,4mg/dl. Não se encontrou fibrose hepática (E) mais acentuada em pacientes com concentrações baixas de albumina, como seria de se esperar. Porém, é bom lembrar que nesta análise foram avaliados pacientes com lesões precoces da hepatite C. Acredita-se que a hepatite crônica deva interferir tardiamente na atividade sintética do fígado.

Quinze pacientes (37,5%) estavam com a contagem de plaquetas inferior a 150 000/mm³, ou seja, apresentavam plaquetopenia. Comparou-se a E desses

pacientes com a dos que apresentavam número normal de plaquetas. Verificou-se que a plaquetopenia está significativamente associada à alteração arquitetural hepática. As causas de plaquetopenia descritas na literatura²⁹ são: diminuição da produção, aumento da destruição periférica e seqüestro esplênico. Certamente seqüestro esplênico é a explicação mais lógica para plaquetopenia em pacientes hepatopatas, ainda mais quando se observa que está associada com fibrose hepática. Contudo, o número de pacientes com plaquetopenia foi muito grande, já que, como foi mencionado anteriormente, os pacientes estudados apresentavam lesões precoces da hepatite C. Em função disso, não se deve descartar a possibilidade de outros fatores, a serem investigados, estarem contribuindo para este achado. Os resultados atuais indicam que não devemos deixar de observar a contagem de plaquetas na avaliação de pacientes portadores crônicos do VHC.

Está descrito na literatura que o nível sérico da enzima ALT costuma estar aumentado na hepatite C, mas que este valor não excede 5 vezes o normal na maioria dos pacientes²⁸. Confirmando essa observação, aproximadamente 80% dos pacientes estudados apresentaram ALT abaixo de 215U/L. Sabe-se que o nível sérico de transaminases na hepatite C é flutuante, variando ao longo do tempo²⁵. A relação entre o nível sérico desta enzima e a histopatologia é pouco confiável^{10,11}. Até um terço dos pacientes com níveis persistentemente normais de ALT apresentam alterações na histopatologia hepática. Entretanto, esta enzima continua sendo parâmetro para se determinar quais pacientes devem ser submetidos à biópsia hepática. No estudo atual, contrariando as expectativas, detectou-se associação significativa entre o nível sérico desta enzima e APP. Apesar de não ser um marcador confiável para avaliação inicial dos pacientes, a dosagem desta enzima é usada para monitorar a evolução da doença a longo prazo e avaliar a resposta ao tratamento com interferon.

A enzima AST, uma aminotransferase mitocondrial, também tem sido estudada como marcador de lesão hepática em portadores de hepatite C crônica. Assy *et al.*¹¹ defendem a tese de que esta enzima pode ser usada para prever alterações histopatológicas hepáticas como a atividade portal/perportal. Em função disso, optou-se por avaliar mais essa enzima na procura de marcadores indiretos de atividade portal/perportal. Assim, verificou-se de fato a associação entre o nível sérico de AST e a atividade portal/perportal.

Também na busca de marcadores sorológicos de lesão hepática, tem-se pesquisado a razão da concentração sérica de AST sobre ALT. Alguns pesquisadores descrevem que um valor acima de 1 para essa razão estaria associado à presença de cirrose hepática. Avaliando essa hipótese, Sheth *et al.*³⁰ encontraram um valor preditivo positivo de 100% para cirrose. Entretanto, existe descrição de estudos na literatura de que não se encontrou associação tão forte⁸. Como os valores séricos dessas enzimas estavam disponíveis, optou-se por avaliar essa teoria. Como era esperado, observou-se associação estatisticamente significativa entre AST/ALT maior que 1 e alteração estrutural hepática. Existem ainda poucos trabalhos para se chegar a conclusões definitivas, mas certamente esse novo indicador merece atenção.

Assim, mesmo que os achados atuais não confirmem a literatura, parece aconselhável desencorajar o consumo de álcool por pacientes com hepatite C crônica. Observamos também que plaquetopenia e concentração sérica de AST superior a ALT indicam a presença de alteração estrutural hepática. Para avaliação de atividade portal/perportal, a enzima AST foi o melhor marcador encontrado.

6.CONCLUSÕES

1. O genótipo viral 3a é o mais comum em nossa amostra.
2. A concentração da enzima AST está significativamente associada à atividade portal/perportal.
3. A plaquetopenia e a razão $AST/ALT > 1$ estão significativamente associadas a um maior grau de alteração arquitetural hepática.

7.REFERÊNCIAS

1. Schafer, DF. Conquering Hepatitis C, Step by Step. N Engl J Med 2000; 343: 1723-4.
2. Pollard RB. Analogy of Human Immunodeficiency Virus to Hepatitis C Virus: The Human Immunodeficiency Model. Am J Med 1999;107(6B):41S-44S.
3. Ockner RK. Diseases of the Liver, Gallbladder, and Bile Ducts. In: Bennett JC, editor. Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders company; 1996.p.776-80.
4. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N *et al.*. Transmission of Hepatitis C Virus from Mothers to Infants. N Engl J Med 1994;330(11):744-50.
5. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM *et al.*. História Natural da Infecção pelo Vírus da Hepatite C: Fatores do Hospedeiro, Virais e Ambientais. JAMA 2000;284:450-6.
6. Alter MJ, Kruszin-Moran D, Nainan OV *et al.*. The Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med 1999;341(8):556-62.
7. Khan MH, Farrel GC, Byth K *et al.*. Which Patients With hepatitis C Develop Liver Complications? Hepatology 2000;31:513-20.
8. Chopra S. Clinical features and natural history of hepatitis C virus infection. Up To Date 2001;9:CD 1.
9. Perrilo RP. The Role of Liver Biopsy in Hepatitis C. Hepatology 1997; 26(Suppl 1): 57S-61S

10. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D *et al.*. Fibrosis in Chronic Hepatitis C Correlates Significantly With Body Mass Index and Steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-19.
11. Assy N, Minuk GY. Serum Aspartate But Not Alanine Aminotransferase Levels Help to Predict the Histological Features of Chronic Hepatitis C Viral Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1545-50.
12. Hübscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J Hepatol* 1998;29:1015-22.
13. Brunt EM. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 2000;31:241-7.
14. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests on CD-ROM. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1999;1:CD 1.
15. Gayotto LC. Visão Histórica e Consenso Nacional sobre a Classificação das Hepatites Crônicas. *GED* 2000;19:137-40.
16. Poynard T, Ratziua V, Charlotteb F. *et al.* Rates and risk factors for liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2001;34(5):764-7.
17. Alter H. Discovery of Non-A, Non-B Hepatitis and Identification of Its Etiology. *Am J Med.* 1999;107(6B):16S-20.
18. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J. Routs of Infection, Viremia, and Liver Disease in Blood Donors Found to Have Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
19. Seeff LB. Natural History of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):21S-7.

20. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR. Clinical Outcomes of Transfusion-Associated Hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
21. Schiff ER. Hepatitis C and Alcohol. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):39S-42.
22. Roman AS, Paronetto F, Galvin K *et al.*. Hepatitis C Virus Antibody in Alcoholic Patients. *Arch Intern Med* 1993;153:965-9.
23. Seeff LB, Buskell-Bales ZB, Wright EC, *et al.* Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906:11.
24. Davis GL. Hepatitis C Virus Genotypes and Quasispecies. *Am J Med* 1999;107(6B): 21S-26S.
25. Giannini E, Ceppa P, Botta F *et al.* Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver* 1999;19:432-7.
26. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A. Relationship between genotypes of hepatitis C virus and histopathological manifestations in chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:299-304.
27. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid, K *et al.*. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106-15.
28. Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J. Hepatitis C in Asymptomatic Blood Donors. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):29S-33.
29. Ludlam CA. Causes of Thrombocytopenia. In: Bouchier IAD, Ellis H, Fleming P, editors. *French's Index of Differential Diagnosis*. Oxford: Butterworth Heinmann; 1996.p.540.

30. Sheth SG, Steven LF, Frederic DG. AST/ALT Ratio Predicts Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-8.

NORMAS ADOTADAS

Resolução número 003/00 do Colegiado do Curso de Graduação
em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

RESUMO

A hepatite C é uma doença com alta prevalência mundial. Cerca de 75% das pessoas que entram em contato com o vírus tornam-se portadoras crônicas. Destas, 20 a 30% evoluem silenciosamente para cirrose num período de 20 a 30 anos. O acometimento hepático é graduado e estadiado através de biópsia hepática. Esse procedimento, caro e agressivo, não permite uma avaliação constante da evolução da doença. Em função disso, busca-se marcadores indiretos que permitam um melhor acompanhamento dos pacientes. Assim, os objetivos deste estudo foram avaliar o perfil dos pacientes e procurar parâmetros epidemiológicos e laboratoriais capazes de refletir as alterações histopatológicas hepáticas. Foram coletados dados dos prontuários de 56 pacientes portadores de Hepatite C crônica que consultaram em clínica privada nos últimos 2 anos, e que foram submetidos à biópsia hepática. Dados epidemiológicos e parâmetros laboratoriais foram comparados com os achados de biópsia hepática. Estes dados foram submetidos à análise estatística pelo teste do qui-quadrado. A maioria dos pacientes contraiu a doença por transfusões sanguíneas (50,0%) e o genótipo viral mais encontrado foi o 3a (48,4%). Encontrou-se que plaquetopenia e razão $AST/ALT > 1$ estão significativamente associadas à alteração arquitetural avançada ($p < 0,05$). Também se encontrou associação significativa entre a concentração sérica das enzimas ALT e AST e grau de atividade portal/periportal ($p < 0,05$). Assim, concluímos que: o genótipo viral 3a é o mais comum em nossa amostra. Quanto maior a concentração de AST maior atividade portal/periportal. Plaquetopenia e razão $AST/ALT > 1$ indicam maior grau de alteração arquitetural hepática.

SUMMARY

Hepatitis C is a highly prevalent infection all over the world. About 75% of the people infected by this virus become chronic carriers. In 20 to 30% of these people the disease will progress to cirrhosis in 20 to 30 years. Liver biopsy is used to grade and stage the disease. This invasive and expensive procedure doesn't allow the evaluation of the progression of the disease on a regularly basis. Thus the need to find other ways of following-up hepatitis C patients. In this sense, the goals of this study were to determine which epidemiological factors relate to disease progression, and also to determine which epidemiological and laboratorial factors help to predict histopathological findings. We gathered information on the charts of 56 patients with hepatitis C assisted on a private medical clinic on the last 2 years, and submitted to liver biopsy. Notes were taken on epidemiological and laboratorial factors. These factors were compared with the histopathological characteristics. The Chi-square statistical test was used to evaluate these associations. Blood transfusion was the most common(50,0%) risk factor for acquiring the infection, and the viral genotype 3a was the most commonly found(48,4%). Low blood platelets and a ratio of AST/ALT > 1 were capable of predicting advanced fibrosis on liver biopsy($p < 0,05$). It was also found that high blood values of AST and ALT help to predict high portal/periportal activity($p < 0,05$). Thus one can conclude that: genotype 3a is the most common in our population. High AST values predict higher portal/periportal activity. Low blood platelets and AST/ALT > 1 predict advanced liver fibrosis.

APÊNDICE

ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE ASPECTOS HISTOLÓGICOS E VARIÁVEIS LABORATORIAIS NA HEPATOPATIA CRÔNICA POR VÍRUS C

Número: _____

Nome: _____ Sexo: _____ Idade: _____

Telefone: _____

1. História:

Queixa principal: _____

Fatores de risco:

a. Uso de drogas:

☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____

b. Transfusões sangüíneas:

☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____

c. Tatuagens:

☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____

d. Compartilhou lâminas de barbear:

☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____

e. Compartilhou escovas de dentes?

☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____

f. Atividade Sexual: _____

Forma provável de contaminação: _____

Tempo provável de contaminação: _____

Etilismo:

☐ Sim ☐ Não Quantidade? _____

Por quanto tempo? _____

2. Laboratório:

- a. Genotipagem viral: _____
- b. Plaquetas: _____
- c. Albumina: _____
- d. ALT: _____
- e. AST: _____
- f. AST/ALT: _____

3. Patologia:

- a. Atividade portal/perportal: _____
- b. Alteração arquitetural: _____

**TCC
UFSC
CM
0465**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0465

Autor: Ramos, Geraldo Ant

Título: Análise da relação entre aspecto



972810577

Ac. 253614

Ex.1 UFSC BSCCSM